

PCT

世界知的所有権機関

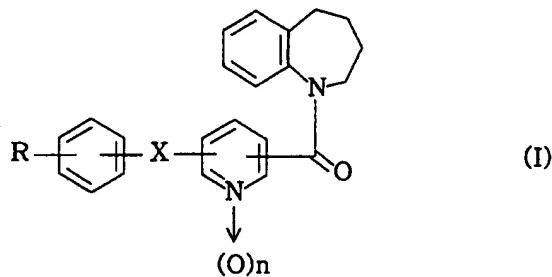
国際事務局



特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 401/06	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/14796
		(43) 国際公開日 1994年7月7日 (07.07.94)
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01838		
(22) 国際出願日 1993年12月17日 (17. 12. 93)		柳沢 敏 (YANAGISAWA, Isao) (JP/JP) 〒177 東京都練馬区石神井台二丁目22番8号 Tokyo, (JP)
(30) 優先権データ 特願平4/357169 1992年12月21日 (21. 12. 92) JP		(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP)
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) (JP/JP) 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AU, BB, BG, BR, BY, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, LK, LV, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SK, UA, US, UZ, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 松本祐三 (MATSUMOTO, Yuzo) (JP/JP) 〒302 茨城県取手市大字桑原9-6 Ibaraki, (JP) 田中昭弘 (TANAKA, Akihiro) (JP/JP) 〒300 茨城県土浦市永国1150-2 Ibaraki, (JP) 松久 彰 (MATSUHISA, Akira) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市並木三丁目17-12 コスマシティー 岡野D-202 Ibaraki, (JP) 菊池和美 (KIKUCHI, Kazumi) (JP/JP) 〒116 東京都荒川区南千住七丁目23番2-203 Tokyo, (JP) 坂元健一郎 (SAKAMOTO, Ken-ichiyo) (JP/JP) 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-232 Ibaraki, (JP) 谷津雄之 (YATSU, Takeyuki) (JP/JP) 〒301 茨城県龍ケ崎市平台二丁目11番7 Ibaraki, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : NOVEL N-(PYRIDYLCARBONYL)BENZAZEPINE DERIVATIVE AND INTERMEDIATE THEREFOR		
(54) 発明の名称 新規なN-(ピリジルカルボニル)ベンザゼピン誘導体及びその中間体		
(57) Abstract		<p style="text-align: right;">(I)</p> <p style="text-align: right;">(II)</p> <p style="text-align: right;">(III)</p>
An N-(pyridylcarbonyl)benzazepine derivative represented by general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, useful for preventing and treating cardiac failure, hyponatremia, syndrome of inappropriate secretion of vasopressin (SIADH), hypertension, renal failure, edema, water metabolism disorder, and the like on the basis of arginine vasopressin receptor antagonism; and a benzazepinylcarbonylpyridine derivative represented by general formula (II) or a salt thereof, useful as an intermediate for the production of the compound (I) and so forth, wherein R represents hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, halogen, or phenyl which may be substituted by lower alkyl; X represents -NHCO- or -CON(R ¹)-; n represents 0 or 1; and R ¹ represents hydrogen or (a) wherein R is as defined above, wherein n is as defined above; and Y represents COOH, activated carboxy, protected carboxy, or optionally protected HN(R ¹).		

(57) 要約 アルギニンバソプレシン受容体拮抗作用に基づき、心不全、低ナトリウム血症、バソプレシン分泌異常症候群(SIADH)、高血圧、腎不全、浮腫、水代謝障害等の予防・治療剤として有用な下記一般式(I)で示されるN-(ピリジルカルボニル)ベンズアゼピン誘導体又はその製薬学的に許容される塩並びに化合物(I)等の製造中間体として有用なベンズアゼピニルカルボニルピリジン誘導体(II)又はその塩。



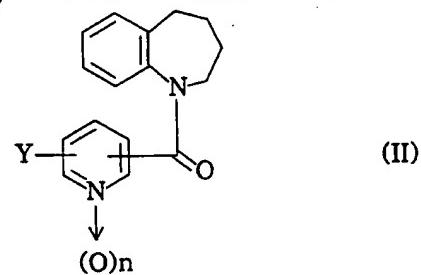
[式中の記号は、以下の意味を有する。]

R : 水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、又は低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基、

X : 式 -NHCO- 又は -CON- で示される基、

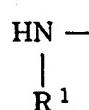
n : 0 又は 1、

R¹ : 水素原子又は式 $-CO-\overset{\underset{|}{R}}{\text{C}_6\text{H}_4}$ (式中 R は前記の意味を有する)
で示される基】

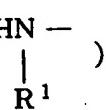


(式中 n は前記の意味を有し、Y は、COOH、活性化カルボキシ基、

保護カルボキシ基、



又は保護された



情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード。

AT オーストリア	DE ドイツ	KR 大韓民国	PL ポーランド
AU オーストラリア	DK デンマーク	KZ カザフスタン	PT ポルトガル
BB バルバドス	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	RO ルーマニア
BE ベルギー	FI フィンランド	LK スリランカ	RU ロシア連邦
BF ブルキナ・ファソ	FR フランス	LU ルクセンブルグ	SD スーダン
BG ブルガリア	GA ガボン	LV ラトヴィア	SE スウェーデン
BJ ベナン	GB イギリス	MC モナコ	SI スロヴェニア
BR ブラジル	GE ジョージア	MD モルドバ	SK スロヴァキア共和国
BY ベラルーシ	GN ギニア	MG マダガスカル	SN セネガル
CA カナダ	GR ギリシャ	ML マリ	TD ナイード
CF 中央アフリカ共和国	HU ハンガリー	MN モンゴル	TG トーゴ
CG コンゴ	IE アイルランド	MR モーリタニア	TJ タジキスタン
CH スイス	IT イタリー	MW マラウイ	TT トリニダードトバゴ
CI コート・ジボアール	JP 日本	NE ニジェール	UA ウクライナ
CM カメルーン	KE ケニア	NL オランダ	US 米国
CN 中国	KG キルギスタン	NO ノルウェー	UZ ウズベキスタン共和国
CS チェコスロバキア	KP 朝鮮民主主義人民共和国	NZ ニュー・ジーランド	VN ヴィエトナム
CZ チェコ共和国			

明細書

新規な N - (ピリジルカルボニル) ベンズアゼピン誘導体及びその中間体

技術分野

5 本発明は医薬、特にアルギニンバソプレシン受容体拮抗薬として有用な N - (ピリジルカルボニル) ベンズアゼピン誘導体及びその製薬学的に許容される塩並びにその中間体に関する。

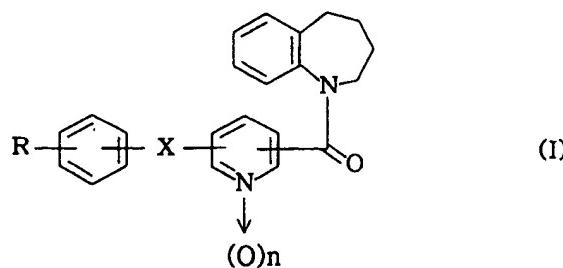
背景技術

10 アルギニンバソプレシン (AVP) は、視床下部 - 下垂体系にて生合成・分泌される 9 個のアミノ酸からなるペプチドである。従来、このアルギニンバソプレシン受容体拮抗薬としてペプチド性バソプレシン受容体拮抗薬（例えば、特開平 2 - 32098 号参照）や、非ペプチド性バソプレシン受容体拮抗薬（例えば、特開平 3 - 173870 号、国際公開第 91 / 05549 号パンフレット (1991) 参照）が合成されてきたが、本発明の化合物は、これらの化合物とは構造を異にする新規な化合物である。

発明の開示

20 本発明者らは、アルギニンバソプレシン拮抗作用を有する化合物について鋭意研究した結果、下記一般式 (I) で示される N - (ピリジルカルボニル) ベンズアゼピン誘導体及びその製薬学的に許容される塩が、アルギニンバソプレシン V₁ 及び V₂ 受容体の双方に優れた活性を示し、特に V₂ 受容体拮抗活性が強力であることを見出し、
25 また、下記一般式 (II) で示される化合物又はその塩が中間体として有用であることを知見して、本発明を完成した。

5



[式中の記号は、以下の意味を有する。

R : 水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、又
は低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基，

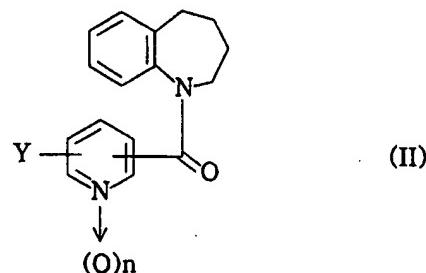
10

X : 式 $-\text{NHCO}-$ 又は $-\text{CON}-$ で示される基，
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad \text{R}^1$

n : 0 又は 1，

15 R¹ : 水素原子又は式 $-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}$ (式中 R は前記の意味を有する)
で示される基]。

20



[式中、n は前記の意味を有し、Y は以下の意味を有する。

Y : カルボキシ基、活性化カルボキシ基、保護カルボキシ基，

25

式 $\begin{matrix} \text{HN} \\ | \\ \text{R}^1 \end{matrix}$ で示される基、又は保護された式 $\begin{matrix} \text{HN} \\ | \\ \text{R}^1 \end{matrix}$ で示さ
れる基 (式中 R¹ は前記の意味を有する)]。

すなわち、本発明化合物 (I) 又はその製薬学的に許容される塩は、
ベンズアゼビニルカルボニル基と、置換若しくは未置換フェニルアミ

ノカルボニル基, 又はモノー若しくはジー (置換若しくは未置換フェニル) カルバモイル基が, ピリジン環に結合している点に化学構造上の特徴を有し, アルギニンバソプレシン V₁ 及び V₂受容体の双方に優れた拮抗活性を有するが, 特に V₂受容体に対する拮抗作用が強力である点に薬理学上の特徴を有する化合物である。

また, 本発明中間体 (II) 又はその塩は, ベンズアゼピニルカルボニル基が, ピリジンカルボン酸若しくは置換可のアミノピリジン又はそれらの関連誘導体のピリジン環に結合している点に化学構造上の特徴を有する。

10 以下, 本発明化合物について詳述する。

本明細書の一般式の定義において, 特に断らない限り, 「低級」なる用語は炭素数が 1 乃至 6 個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。

従って「低級アルキル基」としては具体的には例えばメチル基, 15 エチル基, プロピル基, イソプロピル基, プチル基, イソブチル基, sec-ブチル基, tert-ブチル基, ペンチル (アミル) 基, イソペンチル基, ネオペンチル基, tert-ペンチル基, 1-メチルブチル基, 2-メチルブチル基, 1, 2-ジメチルプロピル基, ヘキシル基, イソヘキシル基, 1-メチルペンチル基, 2-メチルペンチル基, 3-メチルペンチル基, 1, 1-ジメチルブチル基, 20 1, 2-ジメチルブチル基, 2, 2-ジメチルブチル基, 1, 3-ジメチルブチル基, 2, 3-ジメチルブチル基, 3, 3-ジメチルブチル基, 1-エチルブチル基, 2-エチルブチル基, 1, 1, 2-トリメチルプロピル基, 1, 2, 2-トリメチルプロピル基, 1, 25 1-エチル-1-メチルプロピル基, 1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられ, これらの基のうち好ましくはメチル基, エチル基, イソプロピル基, ブチル基などの C₁ - C₄ アルキル基であり, より好ましくはメチル基, エチル基であり,とりわけメチル基が好ましい。

また、「低級アルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ(アミルオキシ)基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられ、中でもメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などのC₁-C₄アルコキシ基、とりわけメトキシ基が好ましい。

「ハロゲン原子」としては、ヨウ素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が挙げられ、とりわけヨウ素原子が好ましい。

また、Yが示す「活性化カルボキシ基」としては酸クロライド、酸プロマイドの如き酸ハライド；酸アジド；p-ニトロフェノールなどのフェノール系化合物や1-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどのN-ヒドロキシルアミン系化合物等と反応させて得られる活性エステル；対称型酸無水物；アルキル炭酸ハライドなどのハロカルボン酸アルキルエステルやピバロイルハライドなどと反応させて得られる有機酸系混合酸無水物や塩化ジフェニルホスホリル、N-メチルモルホリンと反応させて得られるリン酸系混合酸無水物等の混合酸無水物；を構成する活性化カルボキシ基が挙げられる。

「保護カルボキシ基」は、通常当該分野で用いられるカルボキシ基の保護基で保護されたカルボキシ基を意味し、カルボキシ基の保護基としては、ベンジル基、p-ニトロベンジル基、p-メトキシベンジル基、2, 4, 6-トリメチルベンジル基、ペンタメチルベンジル基、メチル基、エチル基、tert-ブチル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、フタルイミドメチル基、シクロペンチル基、2-メチルチオエチル基、フェナシル基、4-ピコリル基などのエステル残基が挙げられる。

さらに、「保護された式 $\begin{array}{c} \text{HN}- \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}$ で示される基」も、通常当該分

野で用いられるアミノ基の保護基で保護されたものを意味し、アミノ基の保護基としてはベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、p-メチルベンジルオキシカルボニル基、p-クロロベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、p-フェニルアゾベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシフェニルアゾベンジルオキシカルボニル基、3, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基、3, 4, 5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、tert-アミルオキシカルボニル基、p-ビフェニルイソプロピルオキシカルボニル基、ジイソプロピルメチルオキシカルボニル基などのウレタン型の保護基、ホルミル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基、フタリル基、トシリル基、o-ニトロフェニルスルフェニル基、p-メトキシ-o-ニトロフェニルスルフェニル基、ベンゾイル基、クロロアセチル基などのアシル型の保護基、トリチル基、ベンジル基、2-ベンゾイル-1-メチルビニル基、トリメチルシリル基などのアルキル型の保護基、ベンジリデン基、2-ヒドロキシアリリデン基などのアリリデン型の保護基、三級化抑制用のトルエンスルホニルオキシ基、フェナシルスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基、ビスベンゼンスルホニル基等の保護基やアミノ基の窒素原子と一体となって形成するフタルイミド基等が挙げられる。

一般式(I)で示される化合物は酸付加塩を形成する場合がある。
25 また、化合物(II)も塩を形成する。本発明には化合物(I)の製薬学的に許容される塩も含まれ、かかる塩としては塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイイン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸などの有機

酸等の酸との塩が挙げられる。

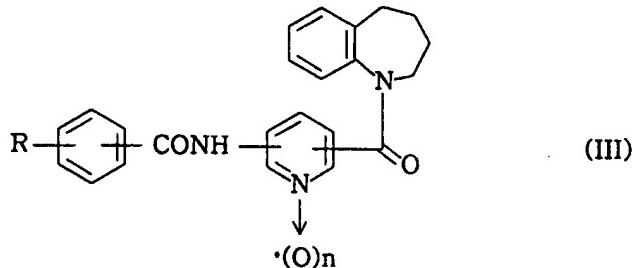
また、本発明中間体としては、化合物(II)の塩も含まれ、かかる塩としては上記の酸付加塩の他、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の金属、メチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミンなどの有機塩基との塩やアンモニウム塩が挙げられる。

また、本発明化合物には置換基の種類によっては不斉炭素原子を含む場合があり、かかる化合物には光学異性体が存在する。本発明には、各種異性体の単離されたもの及びこれらの混合物が含まれる。

さらに、本発明化合物は水和物、各種溶媒和物及び結晶多形の物質として単離される場合もあり、本発明にはこれらの物質も包含される。

本発明目的化合物中、特に好ましい化合物は、上記一般式(I)においてXが式-CO NH-で示される基である化合物、すなわち下記一般式(III)

20



(式中、R及びnは前記の意味を有する)

で示される化合物又はその製薬学的に許容される塩であり、とりわけ好ましい化合物としては下記のものが挙げられる。

- 25 (1) 2-メチル-N-[5-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]-2-ピリジル]ベンズアミド又はその製薬学的に許容される塩。
- (2) 2-(4-メチルフェニル)-N-[5-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)

カルボニル] - 2 - ピリジル] ベンズアミド又はその製薬学的に許容される塩。

- (3) 2 - フェニル - N - [5 - [(2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 1 -イル) カルボニル] - 2 - ピリジル] ベンズアミド又はその製薬学的に許容される塩。
- (4) 2 - フェニル - N - [2 - [(2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 1 -イル) カルボニル] - 5 - ピリジル] ベンズアミド又はその製薬学的に許容される塩。

また、中間体として好ましい化合物は Y がアミノ基である化合物又はその塩が挙げられ、とりわけ

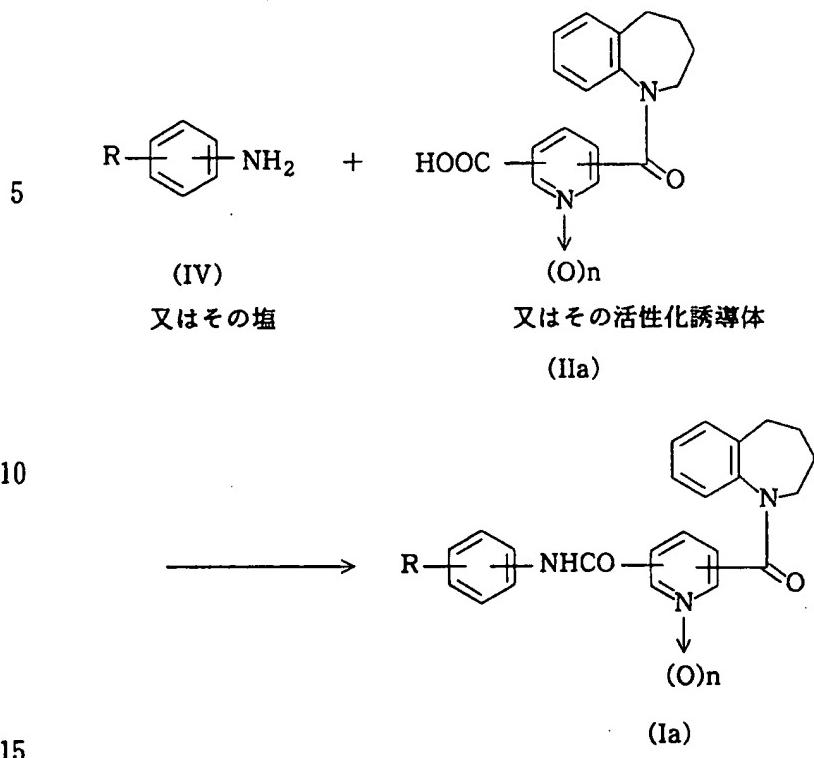
- (1) 1 - [(2 - アミノ - 5 - ピリジル) カルボニル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン又はその塩
- (2) 1 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジル) カルボニル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン又はその塩

が好適である。

20 (製造法)

本発明化合物は種々の方法により合成することができる。以下にその代表的製法を例示する。

第1製法



(式中、R及びnは前記の意味を有する。)

本製造法は一般式(IIa)で示されるカルボン酸又はその活性化誘導体と一般式(IV)で示される置換可のアニリン又はその塩とを常法によりアミド化することにより本発明化合物(Ia)を製造する方法である。

化合物(IIa)の活性化誘導体としてはメチルエステル、エチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステルなどの通常のエステルの他、前記中間体(II)のYとして活性化カルボキシ基を有する化合物が挙げられる。

また化合物(IIa)を遊離酸で反応させるときあるいは活性エステルと共に反応させるときなどジシクロヘキシリカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルホスホリルシアニドや1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩などの縮合剤を使用するのが好適である。

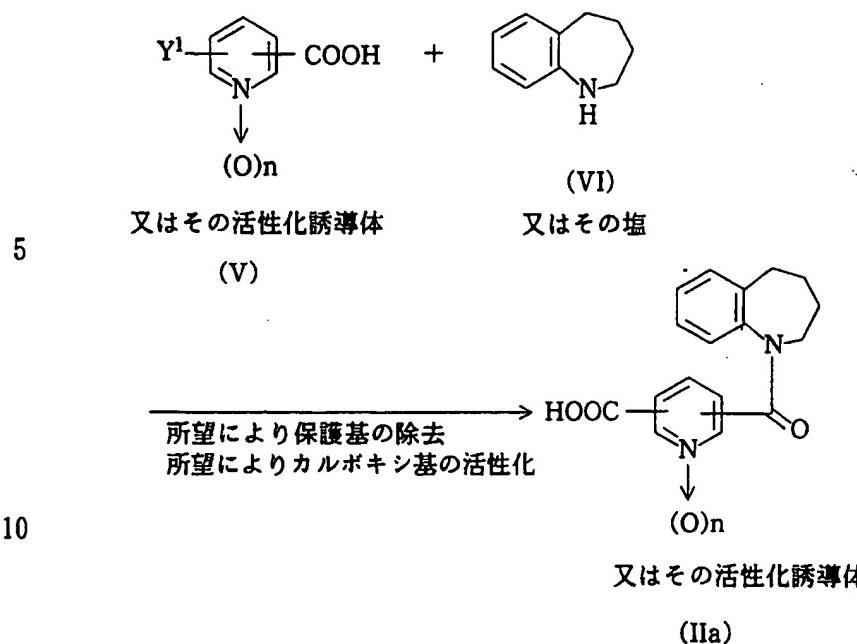
る。

特に本発明においては、酸クロライド法、活性エステル化剤と縮合剤との共存下に反応させる方法や通常のエステルをアミン処理する方法が簡便容易に本発明化合物としうるので有利である。

5 反応は、使用する活性化誘導体や縮合剤などによっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、N、N-ジメチルホルムアミドやジメチルスルホキシド等の反応に不活性な有機溶媒中、活性化誘導体によっては冷却下、冷却下乃至室温下あるいは室温乃至加熱下に行われる。

10 反応に際して、化合物(IV)を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N、N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-(N、N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピコリン、ルチジンなどの塩基の存在下に反応させるのが反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンは溶媒とすることもできる。

15 なお、本発明中間体(IIa)は、下記反応式で示されるように、保護カルボキシ基を有するピリジンカルボン酸若しくはそのN-オキシド体又はそれらの活性化誘導体(V)を、ベンズアゼピン(VI)又はその塩と反応させてアミド化し、所望により保護基を除去し、あるいはさらに所望によりカルボキシ基を活性化することにより製造できる。



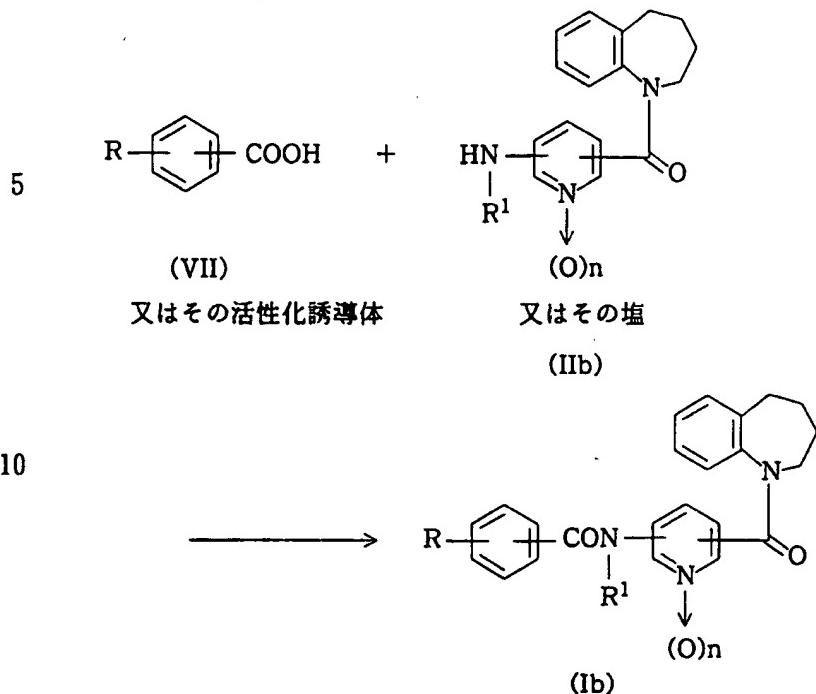
(式中、nは前記の意味を有し、Y¹は保護カルボキシ基を意味する)

アミド化反応は、上記化合物 (Ia) を製造するアミド化と同様である。

保護基の除去は、保護基の種類によって異なり、保護基がメチル基、エチル基であるときは、ケン化により、ベンジル基や各種置換ベンジル基であるときは接触還元やケン化により、*t*-ブチル基であるときは、トリフルオロ酢酸などの酸処理により、トリメチルシリル基であるときは水と接触させることにより容易に除去できる。

活性化誘導体は常法に従って製造することができ、例えば酸ハライドは、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等の反応に不活性な溶媒中、塩化チオニル、三塩化リン、三臭化リン、五塩化リンなどのハロゲン化剤と室温乃至加温下好ましくは加熱還流下に反応させるのが有利である。

第2製法



15 (式中 R , R^1 及 n は前記の意味を有する。)

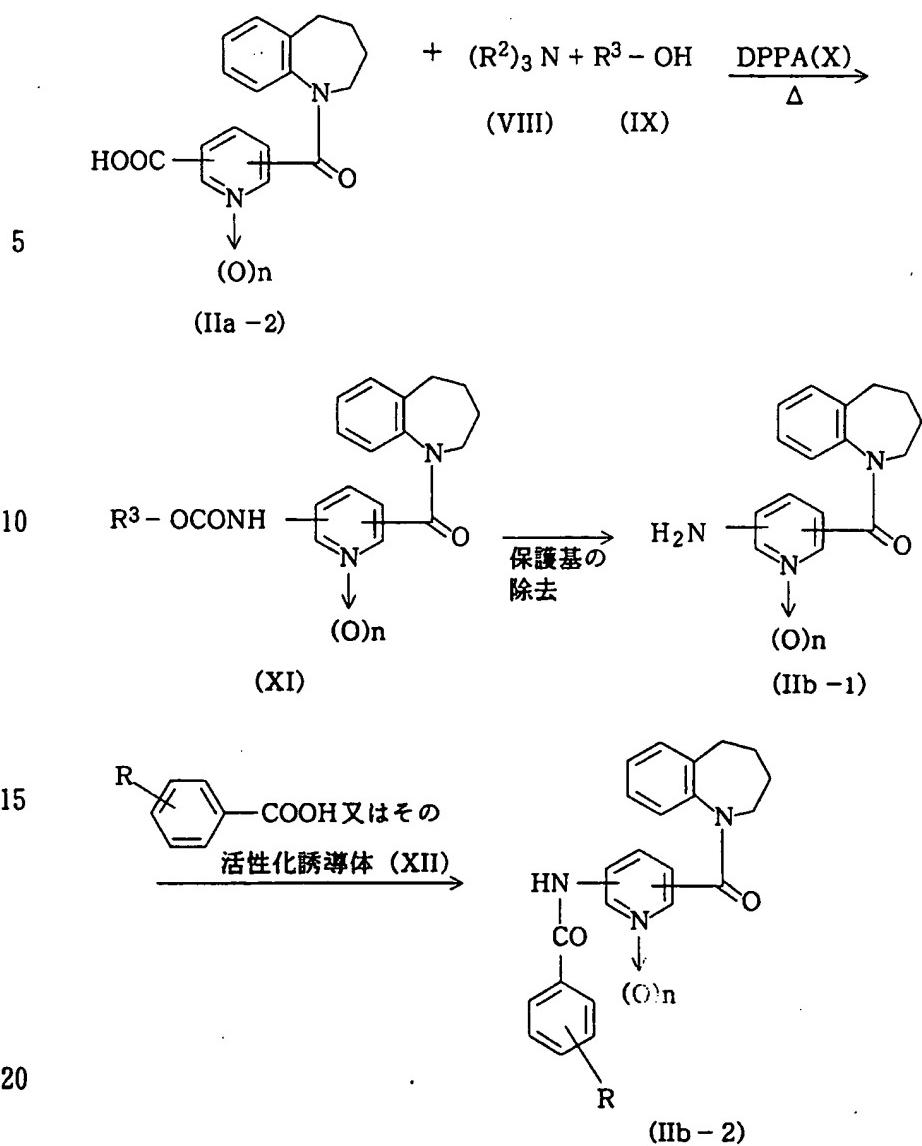
この製法は、化合物(VII)又はその活性化誘導体と一般式(IIB)で示されるアミン又はその塩とを常法によりアミド化することにより本発明化合物(Ib)を製造する方法である。

本製法は第1製法と同様にして行うことが可能である。

なお、本発明中間体 (IIb) は、例えば保護アミノピリジンカルボン酸若しくはそのN-オキシド又はそれらのカルボキシ基における活性化誘導体と、化合物 (VI) 又はその塩とを第1製法と同様にアミド化し、保護基を除去する方法など種々の方法で製造可能である。特に中間体 (IIa) 中ベンズアゼピニルカルボニルピリジンカルボン酸 (IIa-2) を原料とするときは、下記反応式で示されるように、この原料化合物 (IIa-2) と三級アミン (VIII) とアルコール (IX) とをアジド系の縮合剤であるジフェニルホスホリルアジド (DPPA; X) の存在下に加熱することにより、クルチウス (Crutius) 転移し生成するイソシアナートにアルコールが付加したカルバミン酸エステル化合物

物（ウレタン型保護基で保護された化合物）が生成し、次いでウレタン型保護基の除去の常法を適用して、これをトリフルオロ酢酸などによって酸処理するか、ヨウ化メチル等によりカルバミン酸エステルを分解するか、あるいは置換又は未置換のベンジルオキシカルボニルアミド基のときは接触還元することによりアミノピリジン化合物（IIb-1）を有利に製造することができる。また、二級アミノピリジン化合物（IIb-2）は、必要により塩としたり三級化抑制用の保護基で化合物（IIb-1）のアミノ基を保護した後、第1製法と同様にアミド化することにより製造できる。

なお、カルバミン酸エステル化合物は、化合物（IIa）の酸ハライド等をアジド化剤でアジド化し、加熱し、次いで化合物（IX）を付加させる常法を適用して製造することも可能である。

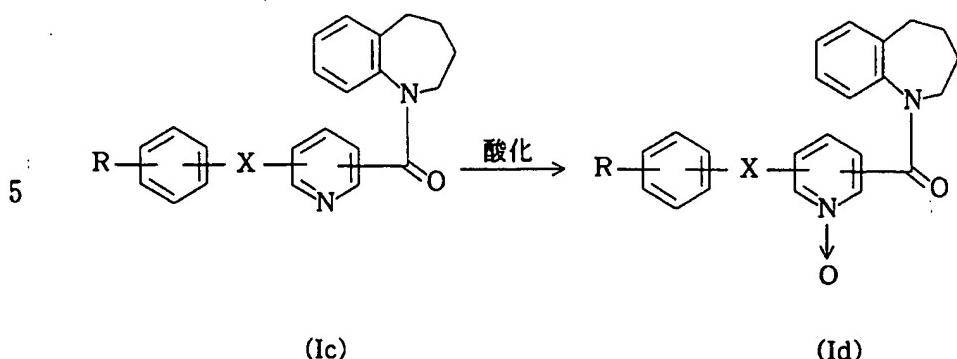


[式中、R及びnは前記の意味を有し、他の記号は以下の意味を有する。]

R²: 低級アルキル基。

25 R³: 炭素数1乃至7個のアルキル基、又は1乃至3個のメチル基、メトキシ基、クロロ基、ニトロ基、フェニルアゾ基若しくはメトキシフェニルアゾ基で置換されていてもよいベンジル基、若しくはビフェニルイソプロピル基。]

第3製法



(式中 X 及び R は前記の意味を有する。)

- 10 本発明化合物中一般式 (Id) で示されるピリジン N-オキシド化合物は、対応するピリジン化合物 (Ic) を酸化することにより製造し
うる。

酸化はメチレンクロリド, ジクロルエタン, クロロホルム, 四塩化炭素, メタノールなどのアルコール類など反応に不活性な有機溶媒中, 酸化剤を加えて室温下ないし加温下に実施する常法によって行なうことができ, 酸化剤としてはm-クロロ過安息香酸, 過安息香酸, 過ギ酸, 過トリフルオロ酢酸, 過フタル酸, 過マレイン酸, 過酢酸などの有機過酸や過酸化水素, 過リン酸, 無水クロム酸, 過酸化硫酸, 過酸化硫酸カリウムなどの無機過酸が用いられる。

- 20 本発明化合物(Ⅰ)はベンズアゼピン又はその塩と対応する置換
又は末置換フェニルアミノカルボニルピリジンカルボン酸又は置換
又は末置換フェニルカルボニルアミノピリジンカルボン酸やこれら
のN-オキシド体、又はそれらの活性化誘導体とを用いて、第1製
法と同様にアミド化することによっても製造することができる。

- 25 上記各製法により得られた反応生成物は遊離化合物、その塩、水和物あるいは各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は通常の造塩反応に付すことにより製造できる。

単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

産業上の利用可能性

本発明の化合物（I）やその製薬学的に許容される塩はアルギニンバソプレシンのV₁およびV₂受容体に対し共に優れた拮抗作用を示すが、特にV₂受容体拮抗作用が強力であり、これらの作用に基づくプロフィールの水利尿作用、尿素排泄促進作用、第Ⅷ因子分泌抑制作用、血管拡張作用、心機能亢進作用、メサンギウム細胞収縮抑制作用、メサンギウム細胞増殖抑制作用、肝糖新生抑制作用、血小板凝集抑制作用、アルドステロン分泌抑制作用、エンドセリン產生抑制作用、中枢性血圧調節作用、レニン分泌調節作用、記憶調節作用、体温調節作用、プロスタグランジン產生調節作用等を有し、特徴的な水利尿剤、尿素排泄促進剤、血管拡張剤、降圧剤、抗心不全剤、抗腎不全剤、血液凝固抑制剤等として有用であり、心不全、低ナトリウム血症、バソプレシン分泌異常症候群（S I A D H）、高血圧、腎不全、浮腫、腹水、肝硬変、低カリウム血症、水代謝障害、糖尿病、各種虚血性疾患、循環不全、腎機能障害等の予防及び治療に有効である。

また、本発明化合物（II）又はその塩は、優れたバソプレシン受容体拮抗作用を有する本発明化合物（I）又はその製薬学的に許容される塩などのベンズアゼピニルカルボニルピリジン骨格を有する化合物の優れた製造中間体として有用である。本発明中間体（II）やその塩から化合物（I）やその製薬学的に許容される塩に至る合成経路は前記のとおりである。

本発明化合物（I）やその製薬学的に許容される塩の有用性は以下の試験方法により確認された。

（1）V₁ レセプターバインディングアッセイ（V₁ receptor binding assay）

ナカムラらの方法（J. Biol. Chem., 258, 9283(1983)）に準じて調製したラット肝臓膜標本を用いて [H]³-Arg-バソプレシン（vasopressin）（2nM, specific activity=75.8Ci

/mmol)) と膜標本 70 ng 及び試験薬 (10^{-8} ~ 10^{-4} M) を
 5 mM 塩化マグネシウム, 1 mM エチレンジアミン四酢酸
 (EDTA) 及び 0.1% ウシ血清アルブミン (BSA) を
 含む 100 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH = 8.0) の総量
 5 $250 \mu\text{l}$ 中で 30 分間, 25°C でインキュベーションした。
 その後, セルハーベスターを用いてインキュベーション液を
 吸引し, ガラスフィルター (GF/B) に通すことによって,
 遊離リガンドと余分の緩衝液を取り除いてガラスフィルター
 10 にレセプターと結合した標識リガンドをトラップした。この
 ガラスフィルターを取り出し, 十分乾燥させた後, 液体シン
 チレーション用カクテルと混合し, 液体シンチレーションカ
 ウンターにて膜と結合した $[H]^{3}$ -バソプレシン量を測定し,
 阻害率を次式により算出した。

$$15 \quad \text{阻害率 (\%)} = 100 - \frac{C_1 - B_1}{C_0 - B_1} \times 100$$

C_1 : 既知量の供試薬剤と $[H]^{3}$ -バソプレシンの共存下
 での $[H]^{3}$ -バソプレシンの膜に対する結合量

C_0 : 供試薬剤を除いた時の $[H]^{3}$ -バソプレシンの膜に対
 する結合量

20 B_1 : 過剰のバソプレシン (10^{-6} M) 存在下での $[H]^{3}$ -
 バソプレシンの膜に対する結合量

上記で算出された阻害率が 50% となる供試薬剤の濃度か
 ら IC_{50} 値を求め, これから非放射性リガンドの結合の親和性,
 すなわち解離定数 (Ki) を次式より算出した。

$$25 \quad Ki = \frac{IC_{50}}{1 + [L]/KD}$$

$[L]$: 放射性リガンドの濃度

KD : スキャッチャード・プロットより求めた解離定数

上記で算出された K_i の負対数をとって pK_i 値とした。

(2) V_2 レセプターバインディングアッセイ (V_2 receptor binding assay)

キャンベルらの方法 (J. Biol. Chem., 247, 6167(1972)) に準じて調製した。ウサギ腎臓髓質膜標本を用いて、 $[^3H]$ -Arg-バソプレシン (2nM, specific activity=75.8Ci/mmol) と膜標本 100 ng 及び試験薬 (10^{-8} ~ 10^{-4} M) を、前記した V_1 レセプターバインディングアッセイと同様の方法でアッセイを行ない、同様に pK_i 値を求めた。

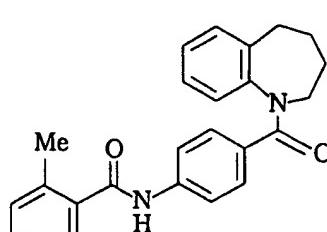
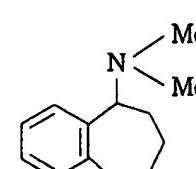
本発明化合物は V_1 , V_2 受容体に対し共に優れた拮抗活性を有することが確認されたが、 V_2 受容体拮抗活性が強力であることを特徴とする。 V_2 受容体拮抗作用の実験結果を表1に示す。

15

20

25

表 1 アルギニンバソプレシン V₂受容体拮抗作用

	化 合 物	アルギニンバソプレシン V ₂ 受容体結合活性 (pKi)
5	実施例 1	9.13
	実施例 2	9.23
10	実施例 3	8.33
	実施例 10	9.05
15	対照化合物 (1) : WO9105549 実施例 135 の化合物 	8.14
20	対照化合物 (2) : OPC - 31260 	8.01
25	(WO9105549 実施例 408 の化合物。 但し、塩酸塩)	

一般式（I）で示される化合物や製薬学的に許容されるその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年令や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当たり経口で0.1～500mgであり、これを1回あるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少い量で十分な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような可溶化乃至は溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有してもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿润剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶化乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

発明を実施するための最良の形態

以上、本発明化合物及びその製造法について説明したが、以下実施例によりさらに詳細に説明する。但し、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。なお、本発明原料化合物中には、新規な化合物も含まれており、その製造例を中間体製造例として示す。

実施例 1

2-メチル-N-[5-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]-2-ピリジル]ベンズアミド・塩酸塩

キシレン 4 ml に、オルト-トルイル酸 0. 19 g, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0. 21 g, 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 0. 30 g を順次加え、室温で 4 時間攪拌後、1-[(2-アミノ-5-ピリジル)カルボニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン 0. 38 g を加え、150°C で 3 時間加熱還流した。冷却後水を

加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。乾燥剤を濾取後、濾液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール＝100：1）に付し、上記化合物のフリー体0.45gを得た。これを塩化水素（酢酸エチル溶液）で処理することにより塩酸塩を無晶粉末で得た。この化合物は次の理化学的性状を有する。

	i) 元素分析値 (C ₂₄ H ₂₄ N ₃ O ₂ C 1)
	C (%) H (%) N (%) Cl (%)
	計算値 68.32 5.73 9.96 8.40
10	実測値 68.34 5.89 9.91 8.24
	ii) ¹ H-NMR (DMSO-d ₆)
	δ (ppm) :
	1.36～1.45 (1H, m),
	1.79～1.91 (2H, m),
15	2.01～2.04 (1H, m),
	2.35 (3H, s),
	2.68～2.74 (1H, m),
	2.85～2.90 (1H, m),
	3.00～3.06 (1H, m),
20	4.83～4.86 (1H, m),
	6.83 (1H, d),
	7.00～7.62 (8H, m),
	7.97～8.03 (2H, m)

以下の実施例2～5の各化合物は実施例1と同様の方法で製造した。

実施例2

2-(4-メチルフェニル)-N-[5-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]-2-ピリジル]ベンズアミド・塩酸塩

i) 融点 132~136°C

ii) 元素分析値 (C₃₀H₂₈N₃O₂C 1)

	C (%)	H (%)	N (%)	C 1 (%)
計算値	72.35	5.67	8.44	7.12
実測値	72.41	5.73	8.46	7.11

iii) ¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) :

- 1.40 (1H, m), 1.86 (2H, m),
- 2.00 (1H, m), 2.28 (3H, s),
- 2.66~2.71 (1H, m),
- 2.86 (1H, m), 2.96~2.99 (1H, m),
- 4.81~4.84 (1H, m), 6.80 (1H, d),
- 6.99~7.94 (14H, m)

実施例 3

15 2-フェニル-N-[5-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]-2-ピリジル]ベンズアミド・塩酸塩

i) 元素分析値 (C₂₉H₂₆N₃O₂C 1 · 0.25H₂O)

	C (%)	H (%)	N (%)	C 1 (%)
計算値	71.30	5.47	8.60	7.26
実測値	71.41	5.82	8.24	7.28

ii) ¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) :

- 1.37~1.41 (1H, m),
- 1.85~1.91 (2H, m),
- 2.00 (1H, m),
- 2.66~2.71 (1H, m),
- 2.84~2.87 (1H, m),
- 2.96~3.02 (1H, m),

4. 81 ~ 4. 84 (1 H, m),
 6. 78 (1 H, d),
 6. 98 ~ 7. 02 (1 H, m),
 7. 12 ~ 7. 16 (1 H, m),
 5 7. 26 ~ 7. 57 (11 H, m),
 7. 77 (1 H, m), 7. 93 (1 H, m)

実施例 4

2-ヨウド-N-[5-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]-2-ピリジル]

10 ベンズアミド・塩酸塩

- i) マススペクトル FAB (P o s.) ; 498 (M + 1)
 ii) ¹H-NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) ;
 1. 39 ~ 1. 42 (1 H, m),
 15 1. 87 ~ 1. 91 (2 H, m),
 2. 02 (1 H, m),
 2. 69 ~ 2. 73 (1 H, m),
 2. 87 ~ 2. 89 (1 H, m),
 3. 00 ~ 3. 05 (1 H, m),
 20 4. 83 ~ 4. 86 (1 H, m),
 6. 82 (1 H, d),
 7. 00 ~ 7. 03 (1 H, m),
 7. 13 ~ 7. 60 (6 H, m),
 7. 88 ~ 8. 03 (3 H, m)

25 実施例 5

2-メトキシ-N-[5-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]-2-ピリジル]ベンズアミド・塩酸塩

- i) マススペクトル FAB (P o s.) ; 402 (M + 1)

ii) ^1H -NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) :

- 1. 3.9~1.42 (1H, m),
- 1. 8.3~1.87 (2H, m),
- 5 1. 9.9~2.02 (1H, m),
- 2. 6.8~2.73 (1H, m),
- 2. 8.6~2.90 (1H, m),
- 3. 0.0~3.06 (1H, m),
- 3. 9.5 (3H, s),
- 10 4. 8.3~4.86 (1H, m),
- 6. 8.0 (1H, d),
- 6. 9.8~7.02 (1H, m),
- 7. 0.8~7.34 (4H, m),
- 7. 5.5~8.07 (5H, m)

15 実施例 6

1 - [[2 - [N, N-ビス(2-メチルベンゾイル)アミノ]-5-ピリジル]カルボニル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン

1 - [(2-アミノ-5-ピリジル)カルボニル] - 2, 3, 4,

20 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン 0.20 g を塩化メチレン 4 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.18 g を加えた。-5 °Cで、オルト-トルオイルクロリド 0.26 g を滴下し、2 時間攪拌した。反応液に氷水を加えた後、クロロホルムで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水炭酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、エーテルを加えると無晶粉末が析出し、上記化合物 0.34 g を得た。この化合物は次の理化学的性状を有する。

i) 元素分析値 ($C_{32}H_{29}N_3O_3 \cdot 0.5H_2O$)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	74.98	5.90	8.20
実測値	75.03	6.18	8.29

5 ii) 1H -NMR ($CDCl_3$)

δ (ppm) :

- 1. 48~1.52 (1H, m),
- 1.92~1.95 (2H, m),
- 2.06~2.09 (1H, m),
- 2.70~3.13 (3H, s),
- 4.92~4.99 (1H, d),
- 5.5 (1H, d),
- 6.92~6.96 (1H, m),
- 7.05~7.57 (12H, m),
- 8.12~8.13 (1H, m)

実施例 7

N-(2-メチルフェニル)-5-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル) カルボニル] ピリジン-2-カルボキサミド

20 5-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル) カルボニル] ピリジン-2-カルボン酸 0.2 g に塩化チオニル 4 ml, ジメチルホルムアミド 3 滴を加え, 加熱還流を 30 分行った後, 減圧濃縮して, 酸クロリド体を得た。この酸クロリドを塩化メチレン 2 ml に溶解した溶液をオルト-トルイジン 0.09 g, トリエチルアミン 0.48 g, 塩化メチレン 2 ml の混合液に -5°C で滴下した。20 分攪拌後, 氷水を加え, クロロホルムで抽出し, 炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後, 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後, 濾液を減圧濃縮し, 残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液: クロロホルム: メタノ-

ル=50:1)に付し、0.13gの目的化合物を得た。クロロホルム-エーテルから結晶化した。この化合物は次の理化学的性状を有する。

i) 融点：130～132°C

5 ii) 元素分析値 (C₂₄H₂₃N₃O₃・0.25H₂O)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	73.92	6.07	10.78
実測値	73.72	6.08	10.74

iii) ¹H-NMR (DMSO-d₆)

10 δ (ppm) :

1.39～1.44 (1H, m),

1.91 (2H, m),

2.03～2.07 (1H, m),

2.24 (3H, s),

15 2.73～2.80 (1H, m),

2.86～2.91 (1H, m),

3.05～3.11 (1H, m),

4.82～4.86 (1H, m),

6.88 (1H, d),

20 6.96～7.00 (1H, m),

7.09～7.34 (5H, m),

7.66～7.97 (3H, m),

8.45～8.46 (1H, m)

実施例8

25 N-(2-メチルフェニル)-1-オキシド-5-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ピリジン-3-カルボキサミド

N-(2-メチルフェニル)-5-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ピリ

ジン-2-カルボキサミド 0.12 g を塩化メチレン 2 ml に溶解し、メタ-クロロ過安息香酸 0.15 g を加え、室温で 3 日攪拌した。炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、有機層を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（溶出液：5 クロロホルム）に付し、目的化合物を得た。クロロホルム-エーテルから 0.08 g の結晶が得られた。

この化合物は次の理化学的性状を示す。

- i) 融点： 180～182°C
- ii) 元素分析値 (C₂₄H₂₃N₃O₃ · 0.25H₂O)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	71.01	5.83	10.35
実測値	71.14	5.87	10.12

iii) ¹H-NMR (CDC13)

δ (ppm) :

15	1.60 (1H, m), 1.97～2.03 (2H, m), 2.11～2.14 (1H, m), 2.83～3.02 (3H, m), 4.93～4.96 (1H, m),
20	6.73 (1H, d), 7.01～7.10 (3H, m), 7.18～7.31 (5H, m), 8.22～8.29 (2H, m)

実施例 9

25 2-メチル-N-[2-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]-5-ピリジル]ベンズアミド・塩酸塩
1-[(5-アミノ-2-ピリジル)カルボニル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン 0.2 g, トリエチ

ルアミン 0. 13 g を塩化メチレン 8 ml に溶解し、氷冷下、オルトートルオイルクロリド 0. 19 g を滴下した。2 時間後、水を加え炭酸水素ナトリウムで洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、エーテルを加えると固体が析出した。固体をエタノールに溶解し塩化水素（酢酸エチル溶液）で処理し、系を酸性にした後減圧濃縮し、エーテルを加えると目的物が無晶粉末として 0. 18 g 得られた。この化合物は次の理化学的性状を有する。

i) 元素分析値 ($C_{24}H_{24}N_3O_2C\ 1 \cdot 0.5 H_2O$)

	C (%)	H (%)	N (%)	C I (%)
計算値	66.89	5.85	9.75	8.23
実測値	67.08	6.21	9.46	7.10

ii) マススペクトル FAB (Pos.) ; 386 (M+1)

iii) 1H -NMR (DMSO-d₆)

15	δ (ppm) :
	1. 41 (1H, m), 1. 87 (2H, m),
	2. 00 (1H, m), 2. 35 (3H, m),
	2. 68~2. 81 (2H, m),
	3. 00~3. 06 (1H, m),
20	4. 77~4. 81 (1H, m),
	6. 72 (1H, d),
	6. 91~6. 95 (1H, m),
	7. 04~7. 07 (1H, m),
	7. 23~7. 47 (6H, m),
25	8. 10~8. 13 (1H, m),
	8. 520 (1H, m)

実施例 10

2-フェニル-N-[2-[2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]-5-ピリジル]ベンズアミド・塩酸塩

5 本実施例の化合物は、実施例9と同様の方法で製造した。

i) 無晶粉末

ii) マススペクトル FAB (P o s .) ; 448 (M + 1)

iii) ^1H -NMR (DMSO-d₆)

δ (ppm) :

10	1. 38 ~ 1. 40 (1 H, m), 1. 82 ~ 1. 85 (2 H, m), 1. 99 (1 H, m), 2. 67 ~ 2. 71 (1 H, m), 2. 76 ~ 2. 79 (1 H, m),
15	2. 96 ~ 3. 02 (1 H, m), 4. 75 ~ 4. 78 (1 H, m), 6. 66 (1 H, d), 6. 90 ~ 6. 92 (1 H, m), 7. 04 ~ 7. 07 (1 H, m),
20	7. 21 ~ 7. 59 (11 H, m), 7. 86 ~ 7. 88 (1 H, m), 8. 25 (1 H, b r s)

実施例 11

2-(2-メチルフェニル)-N-[5-[2-(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]-2-ピリジル]ベンズアミド・塩酸塩

本実施例の化合物は、実施例1と同様の方法で製造した。

i) 無晶粉末

ii) 元素分析値 (C₃₀H₂₈N₃O₂C 1)

	C (%)	H (%)	N (%)	C I (%)
計算値	72.35	5.67	8.44	7.12
実測値	72.45	5.74	8.45	6.87

iii) ^1H -NMR (DMSO-d₆)

5

 δ (ppm) :

1. 37~1.40 (1H, m),
 1.79~1.85 (2H, m),
 1.99 (1H, m), 2.07 (3H, s),
 2.64~2.70 (1H, m),

10

- 2.84~2.86 (1H, m),
 2.95~3.01 (1H, m),
 4.80~4.83 (1H, m),
 6.76 (1H, d), 6.99 (1H, t),
 7.11~7.31 (7H, m),

15

- 7.43~7.54 (2H, m),
 7.60 (1H, d), 7.68 (1H, d),
 7.92 (1H, br s)

中間体製造例A

メチル 5-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル) カルボニル] ピリジン-2-カルボキシレート

2-メトキシカルボニルピリジン-5-カルボン酸 3.5 g, チオニルクロリド 50 ml, ジメチルホルムアミド 5滴の混合溶液を 15分間加熱還流後, 減圧濃縮し, 酸クロリド体を得た。この酸クロリド体を塩化メチレン 30 ml に溶解し, 氷冷下, 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン・塩酸塩 3.4 g, トリエチルアミン 12.5 g, 塩化メチレン 140 ml の混合液に, 15分にわたって滴下して加えた。30分後, 水を加え, 有機層を分離し, 炭酸水素ナトリウム水で洗浄し, 有機層を無水硫酸マグネ

シウムで乾燥した。濾過後濾液を減圧濃縮し、エタノールを加えると目的化合物が固体として4.1 g得られた。この化合物は次の理化学的性状を示す。

- i) マススペクトル (m/z) ; 310 (M^+)
- 5 ii) 1H -NMR (CDCl₃)
- δ (ppm) :
1. 6 (1H, m), 2. 0 (2H, m),
 2. 7~3. 1 (3H, m), 3. 95 (3H, s),
 4. 9~5. 1 (1H, m),
 10 6. 6~7. 3 (4H, m), 7. 7 (1H, dd),
 7. 95 (1H, d), 8. 45 (1H, m)

中間体製造例B

5 - [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ピリジン-2-カルボン酸
 15 メチル 5 - [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ピリジン-2-カルボキシレート 2.0 g, メタノール 400 ml, 水酸化カリウム 2.9 g の混合溶液を 40 分間加熱還流後、減圧濃縮した。残渣を少量の水に溶解し、濃塩酸 4.8 ml を加えると固体が析出した。濾取後、この固体をクロロホルム 400 ml に溶解し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、エーテルを加えると、目的化合物が無晶粉末として 2.0 g 得られた。この化合物は次の理化学的性状を示す。

- i) マススペクトル (m/z) ; 296 (M^+)
- 25 ii) 1H -NMR (CDCl₃)
- δ (ppm) :
1. 55 (1H, m), 1. 9~2. 2 (3H, m),
 2. 7~3. 1 (3H, m), 5. 0 (1H, m),
 6. 63 (1H, m),

6. 85~7.30 (3H, m),
 7.65 (1H, dd), 8.0 (1H, d),
 8.46 (1H, m)

中間体製造例C

5 1 - [(2 - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - 5 - ピリジル) カルボニル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

5 - [(2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル) カルボニル] ピリジン - 2 - カルボン酸 0.8 g,

10 t e r t - ブタノール 2.9 ml, トリエチルアミン 0.27 g, ジフェニルホスホリルアジド 0.77 g の混合溶液を 13 時間加熱還流した。冷却後生じた結晶を濾取し、目的化合物 0.62 g を得た。この化合物は次の理化学的性状を示す。

i) 融点 : 216~218 °C

15 ii) 元素分析値 (C₂₁H₂₅N₃O₃)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	68.64	6.86	11.44
実測値	68.62	6.88	11.45

iii) ¹H - NMR (CDC13)

20 δ (ppm) :

1.49 (9H, s), 1.57 (1H, m),
 1.85~2.1 (3H, m),
 2.7~3.1 (3H, m), 5.05 (1H, m),
 6.68 (1H, m), 6.9~7.5 (4H, m),

25 7.75 (1H, d), 8.1 (1H, m)

中間体製造例D

1 - [(2 - アミノ - 5 - ピリジル) カルボニル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン

1 - [(2 - t e r t - プトキシカルボニルアミノ - 5 - ピリジ

ル) カルボニル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン 0.79 g に、トリフルオロ酢酸 6 mL を加え、室温で 1 時間攪拌後、減圧濃縮した。残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧濃縮し、エーテルを加えると、目的物の固体 0.54 g が得られた。

この化合物は次の理化学的性状を示す。

i) マススペクトル (m/z) : 267 (M^+)

ii) 1H -NMR (CDCl₃)

10 δ (ppm) :

1. 5 ~ 2. 1 (4 H, m),

2. 6 ~ 3. 1 (3 H, m),

5. 0 (1 H, m), 6. 3 (1 H, m),

6. 7 ~ 7. 4 (5 H, m), 7. 9 (1 H, m)

15 中間体製造例 E

メチル 2 - [(2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル) カルボニル] ピリジン - 5 - カルボキシレート

20 5 - メトキシカルボニルピリジン - 2 - カルボン酸を出発原料とし中間体製造例 A と同様の方法で合成した。

i) マススペクトル (m/z) : 310 (M^+)

ii) 1H -NMR (CDCl₃)

25 δ (ppm) :

1. 47 ~ 1. 55 (1 H, m),

1. 93 ~ 1. 97 (1 H, m),

2. 02 ~ 2. 12 (2 H, m),

2. 81 ~ 2. 86 (2 H, m),

3. 11 ~ 3. 18 (1 H, m),

3. 88 (3 H, s),

4. 95~4. 98 (1 H, m),
 6. 64 (1 H, d),
 6. 84 (1 H, t), 7. 03 (1 H, t);
 7. 17 (1 H, d), 7. 39 (1 H, d),
 5 8. 14 (1 H, dd), 8. 89 (1 H, d)

中間体製造例 F

2-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼ
ピン-1-イル) カルボニル] ピリジン-5-カルボン酸

本中間体製造例の化合物は、中間体製造例 B と同様の方法で合成
 10 した。

i) 元素分析値 ($C_{17}H_{16}N_2O_3 \cdot 0.5 H_2O$)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	66.87	5.61	9.17
実測値	66.68	5.38	9.06

15 ii) マススペクトル (m/z) : 296 (M^+)

iii) 1H -NMR (DMSO- d_6)

δ (ppm) :

1. 40~1. 42 (1 H, m),
 1. 88 (2 H, m),
 20 2. 01~2. 04 (1 H, m),
 2. 73~2. 83 (2 H, m),
 3. 00~3. 06 (1 H, m),
 4. 75~4. 78 (1 H, m),
 6. 74 (1 H, d), 6. 88 (1 H, t),
 25 7. 04 (1 H, t), 7. 22 (1 H, d),
 7. 56 (1 H, d), 8. 16 (1 H, dd),
 8. 70 (1 H, d), 13. 49 (1 H, brs)

中間体製造例 G

1 - [(5 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - ピリジル) カルボニル] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン

5 本中間体製造例の化合物は、中間体製造例 C と同様の方法で合成した。

i) マススペクトル FAB (P o s .) ; 368 (M+1)

ii) ¹H - NMR (C D C l₃)

δ (p p m) ;

10	1. 47 (9 H, s), 1. 54 (1 H, m), 1. 93 ~ 2. 04 (3 H, m), 2. 75 ~ 2. 81 (2 H, m), 3. 08 ~ 3. 14 (1 H, m), 4. 96 ~ 4. 99 (1 H, m),
15	6. 63 (1 H, d), 6. 77 (1 H, m), 6. 85 ~ 6. 89 (1 H, m), 7. 01 ~ 7. 05 (1 H, m), 7. 16 ~ 7. 18 (1 H, m), 7. 26 ~ 7. 28 (1 H, m),
20	7. 82 ~ 7. 84 (1 H, m)

中間体製造例 H

1 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジル) カルボニル] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン

本中間体製造例の化合物は、中間体製造例 D と同様の方法で合成した。

i) マススペクトル (m/z) ; 267 (M⁺)

ii) ¹H - NMR (C D C l₃)

δ (p p m) ;

1. 47 ~ 1. 53 (1 H, m),

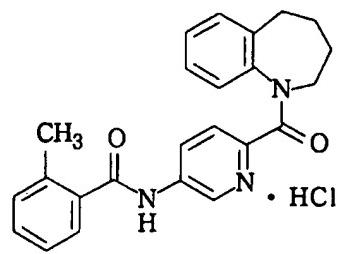
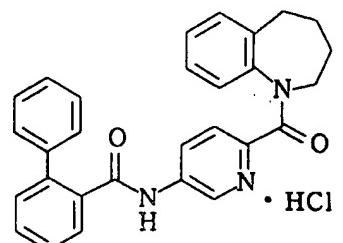
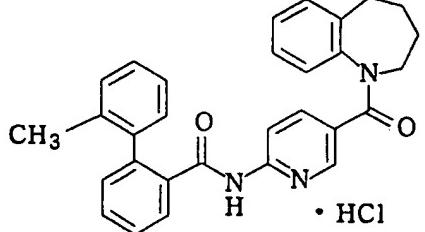
1. 9.2 ~ 2.0.4 (3 H, m),
2. 7.3 ~ 2.8.1 (2 H, m),
3. 0.7 ~ 3.1.3 (1 H, m),
4. 9.8 ~ 5.0.1 (1 H, m),
5 6. 6.4 (1 H, d),
6. 7.2 ~ 6.7.5 (1 H, m),
6. 8.8 (1 H, t), 7. 0.4 (1 H, t),
7. 1.2 ~ 7.2.7 (2 H, m),
7. 7.3 (1 H, b r s)

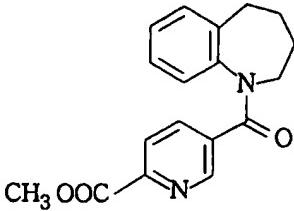
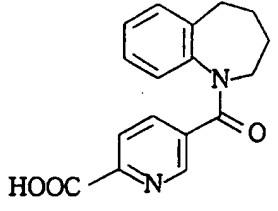
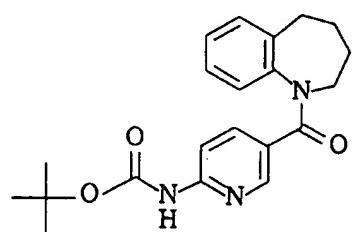
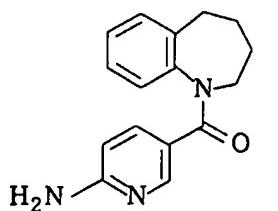
10 以下表2に、上記実施例及び中間体製造例により得られた化合物の化学構造式を掲記する。

表 2

実施例番号	化 学 構 造 式
5	1
10	2
15	3
20	4
25	

実施例番号	化 学 構 造 式
5 5	<p style="text-align: center;">· HCl</p>
10 6	
15 7	
20 8	

実施例番号	化 学 構 造 式
5 9	 <p>Chemical structure of compound 9: N-(2-(2-methyl-2-phenylacetamido)pyridin-4-yl)-1,2-dihydro-3H-1,4-dihydro-2H-naphthalen-1-ylmethylamine hydrochloride.</p>
10 10	 <p>Chemical structure of compound 10: N-(2-(2-phenylacetamido)pyridin-4-yl)-1,2-dihydro-3H-1,4-dihydro-2H-naphthalen-1-ylmethylamine hydrochloride.</p>
11 20	 <p>Chemical structure of compound 11: N-(2-(2-(1-methyl-1-phenylpropyl)acetamido)pyridin-4-yl)-1,2-dihydro-3H-1,4-dihydro-2H-naphthalen-1-ylmethylamine hydrochloride.</p>

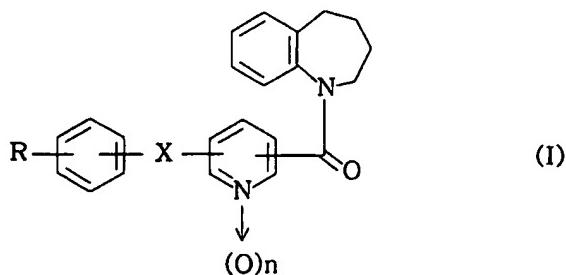
中間体製造例	化 学 構 造 式
5 A	
10 B	
15 C	
25 D	

中間体製造例	化 学 構 造 式
5 E	<p>CH₃OOC-C(=O)-pyridine-N-CH₂-cyclohexane</p>
10 F	<p>HOOC-C(=O)-pyridine-N-CH₂-cyclohexane</p>
15 G	<p>+-O-C(=O)-NH-pyridine-N-CH₂-cyclohexane</p>
25 H	<p>H₂N-C(=O)-pyridine-N-CH₂-cyclohexane</p>

請求の範囲

1. 下記一般式 (I) で示される N - (ピリジルカルボニル) ベンズアゼピン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

5



10

[式中の記号は、以下の意味を有する。]

R : 水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、又は低級アルキル基で置換されていてもよいフェニル基、

15

X : 式 $-NHCO-$ 又は $-CON-$ で示される基、
 $\quad \quad \quad |$
 $\quad \quad \quad R^1$

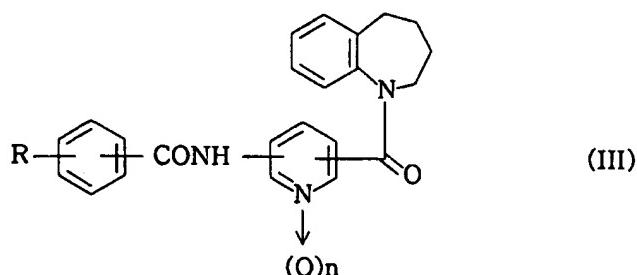
n : 0 又は 1.

R¹ : 水素原子又は式 $-CO-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}$ (式中 R は前記の意味を有する)
 で示される基]

20

2. 下記一般式 (III) で示される請求項 1 記載の N - (ピリジルカルボニル) ベンズアゼピン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

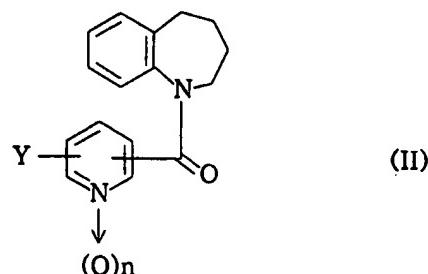
25



(式中、R 及び n は前記の意味を有する。)

3. R が C₁ - C₄ アルキル基, C₁ - C₄ アルコキシ基, 未置換若しくは C₁ - C₄ アルキル置換フェニル基, 又はヨウ素原子である請求項 1 記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。
4. R が C₁ - C₄ アルキル基, C₁ - C₄ アルコキシ基, 未置換若しくは C₁ - C₄ アルキル置換フェニル基又はヨウ素原子である請求項 2 記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。
5. 2 - メチル - N - [5 - [(2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル) カルボニル] - 2 - ピリジル] ベンズアミド又はその製薬学的に許容される塩。
- 10 6. 2 - (4 - メチルフェニル) - N - [5 - [(2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル) カルボニル] - 2 - ピリジル] ベンズアミド又はその製薬学的に許容される塩。
- 15 7. 2 - フェニル - N - [5 - [(2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル) カルボニル] - 2 - ピリジル] ベンズアミド又はその製薬学的に許容される塩。
8. 2 - フェニル - N - [2 - [(2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル) カルボニル] - 5 - ピリジル] ベンズアミド又はその製薬学的に許容される塩。
- 20 9. 下記一般式 (II) で示されるベンズアゼピニルカルボニルピリジン誘導体又はその塩。

25



[式中 n は前記の意味を有し、Y は以下の意味を有する。]

Y : カルボキシ基、活性化カルボキシ基、保護カルボキシ基、

5

式 $\begin{array}{c} \text{HN} - \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}$ で示される基、又は保護された

式 $\begin{array}{c} \text{HN} - \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}$ で示される基、(式中 R¹ は前記の意味を有す

る。)]

- 10 10. Y が式 H₂N- で示される基である請求項 9 記載のベンズアゼビ
ニルカルボニルピリジン誘導体又はその塩。
11. 1 - [(2 - アミノ - 5 - ピリジル) カルボニル] - 2, 3, 4, 5
- テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン又はその塩。
12. 1 - [(5 - アミノ - 2 - ピリジル) カルボニル] - 2, 3, 4, 5
- テトラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン又はその塩。

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01838

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07D401/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07D401/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 3-173870 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), July 29, 1991 (29. 07. 91) & EP, A, 382185 & US, A, 5225402	1-12

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

February 21, 1994 (21. 02. 94)

Date of mailing of the international search report

April 12, 1994 (12. 04. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. CL^b C07D401/06

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. CL^b C07D401/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 3-173870 (大塚製薬株式会社), 29. 7月. 1991 (29. 07. 91) & EP, A, 382185 & US, A, 5225402	1-12

 C欄の続きにも文献が例挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献
(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 02. 94

国際調査報告の発送日

1204.94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

大宅 郁治

4 C 8 8 2 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3453